·论著·

分解代谢及炎症状态的生物标志物变化趋势对老年患者慢性危重症的早期预测价值研究

李嘉欣，刘钟桧，谢硕，付志方，孙丹，焦红梅*

100034 北京市，北京大学第一医院老年病内科

*通信作者：焦红梅，主任医师；E-mail：jiaohm@139.com

【摘要】 **背景** 慢性危重症（CCI）社会负担重。在老年人群中的患病率逐渐增加，但基于中国老年人的相关研究并不充分。反应代谢及炎症状态的指标可能有助于 CCI 的早期预测。**目的** 探讨分解代谢及炎症指标的变化趋势，初探重症监护室（ICU）老年患者发生 CCI 的早期预测因素。**方法** 本研究分析了 2018—2020 年于北京大学第一医院老年 ICU 住院的老年患者的临床记录，临床评分包括序贯器官衰竭评估（SOFA）评分、急性生理与慢性健康评估Ⅱ（APACHE Ⅱ）评分，实验室数据包括血尿素氮与肌酐比值（UCR）、24 小时尿尿素氮（UUN）、中性粒细胞 / 淋巴细胞比值（NLR）、第 7 天 UCR/ 第 3 天 UCR 比值（UCRR7/3）、第 7 天 UUN/ 第 3 天 UUN 比值（UUNR7/3）等及其变化趋势。将患者分为 CCI 组（定义为持续器官功能障碍≥ 14 d）或快速恢复（RAP）组。采用多因素 Logistic 回归分析探讨 ICU 老年患者发生 CCI 的影响因素，绘制受试者工作特征（ROC）曲线评估影响因素的预测价值。并记录随访 90 d 时死亡率及住院率。**结果** 共纳入 115 例患者，其中 40 例为 CCI。CCI 组患者的感染比例、ICU 住院第 1 天 APACHE Ⅱ评分、ICU 住院第 7 天 APACHE Ⅱ评分、SOFA 评分、ICU 住院第 1 天淋巴细胞计数（LY）、UCR，ICU 住院第 3 天 UCR、ICU 住院第 7 天白细胞计数（WBC）、中性粒细胞计数（NE）、NLR、C 反应蛋白（CRP）、UCR、UUN 以及 UCRR7/3、UUNR7/3 均高于 RAP 组，ICU 住院第 1 天 NLR、ICU 住院第 7 天血红蛋白（Hb）、LY、白蛋白（Alb）低于 RAP 组（$P<0.05$）。CCI 组患者死亡率及继续住院率高于 RAP 组（$P<0.05$）。多因素 Logistic 回归分析结果显示，ICU 住院第 7 天 Hb（$OR=0.942$，95%CI=0.906~0.979，$P=0.003$）、NLR（$OR=1.208$，95%CI=1.025~1.423，$P=0.024$）、CRP（$OR=1.034$，95%CI=1.011~1.057，$P=0.003$） 及 UCRR7/3（$OR=32.418$，95%CI=2.412~435.736，$P=0.009$）、UUNR7/3（$OR=22.889$，95%CI=2.421~216.372，$P=0.006$）是 ICU 老年患者发生 CCI 的影响因素。ROC 曲线分析结果显示，UCRR7/3、UUNR7/3、CRP、Hb 和 NLR 的曲线下面积（AUC）分别为 0.787、0.868、0.808、0.808 和 0.814。上述 5 个因素联合预测 ICU 老年患者发生 CCI 的 AUC 为 0.962（95%CI=0.932~0.992），最佳截断值为 0.59，灵敏度为 85.0%，特异度为 96.0%。**结论** ICU 老年患者住院第 7 天 Hb、NLR、CRP 及 UCRR7/3、UUNR7/3 是 CCI 的早期预测因素，建立上述 5 个因素联合预测模型可能有助于提早预警老年 CCI 的发生。

【关键词】 危重病；老年人；慢性危重症；生物标志物；重症监护病房；序贯器官衰竭评估评分；急性生理与慢性健康评估Ⅱ评分；预测

【中图分类号】 R 473 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0460

Trajectory in Biomarkers of Metabolic and Inflammatory States as Early Predictors of Chronic Critical Illness in Aging Patients

*LI Jiaxin，LIU Zhonghui，XIE Shuo，FU Zhifang，SUN Dan，JIAO Hongmei**

The Department of Geriatrics，Peking University First Hospital，Beijing，China，100034

Corresponding author：JIAO Hongmei，Chief physician；E-mail：jiaohm@139.com

【Abstract】 **Background** Chronic critical illness（CCI）imposes a growing burden on aging populations，yet its predictive biomarkers remain underexplored，particularly in Chinese elderly cohorts. Biomarkers reflecting metabolic and

基金项目：中央保健专项资金科研课题（2022YB36）

引用本文：李嘉欣，刘钟桧，谢硕，等 . 分解代谢及炎症状态的生物标志物变化趋势对老年患者慢性危重症的早期预测价值研究［J］. 中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0460.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

LI J X，LIU Z H，XIE S，et al. Trajectory in biomarkers of metabolic and inflammatory states as early predictors of chronic critical illness in aging patients［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

inflammatory states may be useful for early prediction of CCI. **Objective** We explore the trajectory in metabolic and inflammatory biomarkers and identify potential early predictors of CCI in aging patients in the Intensive Care Unit（ICU）. **Methods** We analyzed clinical records of aging patients admitted to the ICU at Peking University First Hospital from 2018 to 2020. Clinical scoring systems，including the Sequential Organ Failure Assessment（SOFA）score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ（APACHE Ⅱ）score，as well as laboratory data such as the blood urea nitrogen-to-creatinine ratio（UCR），24-hour urea nitrogen（UUN），neutrophil-to-lymphocyte ratio（NLR），UCR on day 7-to-day 3 ratio（UCRR7/3），and UUN on day 7-to-day 3 ratio（UUNR7/3），were collected and analyzed for trajectory. Patients were divided into two groups：CCI（defined as persistent organ dysfunction for ≥ 14 days）and rapid recovery（RAP）. Multivariate Logistic regression was used to identify factors influencing the occurrence of CCI in ICU aging patients. Receiver operating characteristic（ROC）curves were plotted to assess the predictive value of these factors. Mortality and hospital readmission rates were recorded at 90-day follow-up. **Results** A total of 115 patients were included，with 40 in the CCI group. The CCI group exhibited higher infection rates，higher APACHE Ⅱ scores on day 1 and day 7，higher SOFA scores on day 7，higher lymphocyte（LY）counts and UCR on day 1，higher UCR on day 3，and higher white blood cell（WBC），neutrophil（NE），NLR，C-reactive protein（CRP），UCR，UUN on day 7，and ratios（UCRR7/3 and UUNR7/3）compared to the RAP group（all $P<0.05$）. In contrast，NLR on day 1，hemoglobin（Hb）on day 7，LY and albumin（Alb）levels on day 7 were lower in the CCI group compared to the RAP group（$P<0.05$）. The mortality and continued hospitalization rates were higher in the CCI group（$P<0.05$）. Multivariate logistic regression analysis revealed that Hb on day 7（OR=0.942，95%CI=0.906－0.979，P=0.003），NLR（OR=1.208，95%CI=1.025－1.423，P=0.024），CRP（OR=1.034，95%CI=1.011－1.057，P=0.003），UCRR7/3（OR=32.418，95%CI=2.412－435.736，P=0.009），and UUNR7/3（OR=22.889，95%CI=2.421－216.372，P=0.006）were significant predictors of CCI in aging ICU patients. ROC curve analysis showed that the area under the curve（AUC）for UCRR7/3，UUNR7/3，CRP，Hb，and NLR were 0.787，0.868，0.808，0.808，and 0.814，respectively. The combined prediction model using these five factors yielded an AUC of 0.962（95%CI=0.932－0.992），with a sensitivity of 85.0% and specificity of 96.0%. **Conclusion** Hb，NLR，CRP on day 7，and UCRR7/3，UUNR7/3 are early predictors of CCI in aging ICU patients. A predictive model incorporating these five factors may aid in the early warning and prevention of CCI in the aging.

【Key words】 Critical Illness；Aged；Chronic critical illness；Biomarkers；ICU；SOFA score；APACHE Ⅱ score；Forecasting

慢性危重症（chronic critical illness，CCI）于1985年由GIRARD和RAFFIN首先提出[1]。2019年GARDNER等[2]将CCI定义为重症监护室（intensive care unit，ICU）住院时间≥14 d，且存在持续性器官功能障碍，以第14天的序贯器官衰竭评估（sequential organ failure assessment，SOFA）评分来评价。CCI患者的出院后情况较差，需临终关怀、转回医院治疗、晚期医院死亡等，CCI患者12个月死亡率高达41%，而非CCI患者出院后情况良好，可回家正常生活、康复等，12个月死亡率为4%[3]。老年人群中CCI的发病率显著增加、死亡率及致残率高、预后更差[4]，但对该人群的特征了解甚少，基于中国老年人的相关研究也不充分。

除了持续性器官功能障碍外，持续性炎症、免疫抑制和分解代谢综合征（immunosuppression and catabolism syndrome，PICS）已取代晚期多器官衰竭成为CCI的主要表型[5]，这为探索CCI的临床预测因素提供了新的方向。持续性炎症、免疫抑制是CCI发生机制中的重要一环。在一组创伤后CCI的队列中[6]，CCI和非CCI患者的白蛋白（albumin，Alb）和血红蛋白（hemoglobin，Hb）浓度中位数均迅速下降，尤其持续性危重症患者的下降幅度更大且持续时间更长，CCI组第10天的C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）高于非CCI组。但CRP、中性粒细胞计数（neutrophil，NE）和中性粒细胞/淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio，NLR）的变化趋势不太明显。更早期的炎症及免疫指标是否可以预测CCI的发生仍然未可知。CCI分解代谢的最佳生物标志物也是一个尚未解决的问题。由于受到多种因素的影响，血肌酐（serum creatinine，Scr）不是理想的生物标志物。血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）持续升高反映肌肉分解代谢、氨基酸释放和代谢的增加。入住ICU后3~4 d，BUN逐渐升高，ICU停留时间越长，升高峰值更高，持续时间更长。CCI患者中BUN/Scr比值（ratio of urea to creatinine，UCR）在第10天增长1倍以上，而非CCI患者的UCR中位数在第10天小幅上升，然后逐渐下降[6]。ICU患者24 h尿尿素氮（24-hour urea nitrogen，UUN）也能反应分解代谢情况、收集容易且不增加患者采血的痛苦。UCR和UUN可能作为CCI分解代谢状态的潜在生物标志物[7-8]。但目前尚无UUN作为CCI生物标志物的研究，且UUN和UCR

更早期的变化趋势对 CCI 的预测尚无明确定论。

因此，寻找早期（<10 d）判断 CCI 的生物标志物，预测 CCI 的发生，早期针对预测靶点进行干预，对于降低 CCI 的发生率有重要价值。本文回顾老年 ICU 患者的临床记录和实验室数据，了解老年 CCI 的实验室指标变化趋势，以期早期预测患者 CCI 的发生。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2018—2020 年在北京大学第一医院老年 ICU 治疗的患者的临床资料、实验室指标，90 d 住院率及死亡率。纳入标准：（1）年龄≥ 65 岁；（2）ICU 治疗≥ 24 h。排除标准：（1）1 年内接受相关治疗的恶性疾病患者；（2）服用大剂量免疫抑制药物或存在自身免疫性疾病患者；（3）血液系统肿瘤患者；（4）14 d 内死亡的患者；（5）放弃治疗的患者；（6）临床资料不完整的患者。本研究经北京大学第一医院伦理审查委员会批准进行（2022 研 437-002）。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料：回顾性收集人口学数据（性别和年龄）、BMI 及 ICU 入院诊断资料。

1.2.2 临床评分：收集 ICU 住院第 1 天和第 7 天 SOFA 评分、急性生理与慢性健康评估Ⅱ（acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ）评分。（1）SOFA 评分是一种用于衡量重症患者多个器官功能状况的重要工具。通过评估患者的呼吸、凝血、肝脏、循环（心血管）、神经和肾脏等 6 个维度，来预测患者的预后情况。SOFA 评分各条目等级分为 4 级，分别计 0~3 分，评分越高，预后越差[9]；（2）APACHE Ⅱ评分由 KNAUS 等[10]于 1985 年提出，旨在通过量化急性生理学参数的异常程度来评估疾病的严重程度。该评分系统包括 3 个主要部分：急性生理评分（APS）、年龄评分和慢性健康评分（CPS）。APACHE Ⅱ评分 =APS 评分 + 年龄评分 +CPS 评分，评分的理论最高值为 71 分，评分越高，病情越严重。

1.2.3 第 1 天、第 3 天、第 7 天实验室检查指标：白细胞计数（white blood cell，WBC）、Hb、NE、淋巴细胞计数（lymphocyte，LY）、Alb、BUN、Scr、CRP、UUN，计算 UCR［UCR=BUN（mmol/L）×100/Scr（μmol/L）］、NLR、第 7 天 UCR/ 第 3 天 UCR 比值（UCRR7/3）、第 7 天 UUN/ 第 3 天 UUN 比值（UUNR7/3）。

1.2.4 随访和分组：通过电话及病历资料查询随访情况，随访截至出院后 90 d，随访截止日期为 2021-06-30。所有入组患者 90 d 结局分为以下 3 种情况：入院后 90 d 时继续住院、90 d 时已出院、90 d 内死亡。

分组：根据患者临床情况分为 CCI 组（ICU 住院≥ 14 d，存在持续性器官功能障碍）和快速恢复（rapid recovery，RAP）组（ICU 住院 <14 d，器官功能恢复）[11]。将"持续性器官功能障碍"定义为第 14 天 SOFA 评分测量发现 1 个或多个系统器官功能异常（心血管 SOFA 评分≥ 1 分，或其他任何器官系统评分≥ 2 分）。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 和 GraphPad prism 8.0 统计学软件进行分析。Kolmogorov-Smirnov 检验评估数据的正态分布情况。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用非参数检验；计数资料以例（%）表示，采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法进行组间比较。采用多因素 Logistic 回归分析探讨老年 ICU 患者发生 CCI 的影响因素，以优势比（odds ratio，OR）和 95% 置信区间（confidence interval，CI）表示。绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线评估影响因素的预测价值，并计算截断值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

2018—2020 年北京大学第一医院老年 ICU 收治患者 120 例，其中 2 例患者临床资料不完整，3 例患者 14 d 内死亡（死亡原因分别为重症肺炎、感染性休克和急性肝衰竭），最终纳入 115 例患者。其中男 96 例（83.5%）、女 19 例（16.5%），中位年龄 87.0（82.0，94.0）岁。CCI 组 40 例（34.8%），RAP 组 75 例（65.2%）。40 例 CCI 患者中死亡 11 例（27.5%），继续住院 14 例（35.0%），出院 15 例（37.5%）。

2.2 两组患者临床资料比较

两组患者的年龄、性别、BMI、心脑血管疾病比例、创伤比例比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。CCI 组患者的感染比例高于 RAP 组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

2.3 两组患者临床评分比较

两组患者 ICU 住院第 1 天 SOFA 评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。CCI 组患者 ICU 住院第 1 天 APACHE Ⅱ评分、ICU 住院第 7 天 APACHE Ⅱ评分、SOFA 评分均高于 RAP 组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.4 两组患者实验室检查指标比较

两组患者 ICU 住院第 1 天 WBC、NE、Hb、CRP，住院第 3 天 UUN 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。而 CCI 组患者 ICU 住院第 1 天 LY、UCR，ICU 住院第 3 天 UCR、ICU 住院第 7 天指标（WBC、NE、NLR、CRP、UCR、UUN）、UCRR7/3、UUNR7/3 高于 RAP 组，ICU 住院第 1 天 NLR、ICU 住院第 7 天 Hb、LY、Alb

低于 RAP 组，差异有统计学意义（P<0.05），见表 3。

表 1 CCI 组与 RAP 组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of characteristics of patients between the CCI group and the RAP group

指标	CCI 组（n=40）	RAP 组（n=75）	Z（χ^2）值	P 值
年 龄［M（P_{25}，P_{75}），岁］	87（83，97）	85（79，91）	1.702	0.089
性别（男/女）	32/8	64/11	0.254[a]	0.648
BMI［M（P_{25}，P_{75}），kg/m^2］	23.7（21.9，24.6）	23.6（21.2，25.7）	−1.331	0.183
入院诊断［例（%）］				
心脑血管疾病	6（18.8）	12（16.7）	0.119[a]	0.888
感染	26（81.3）	28（38.9）	15.972[a]	<0.001
创伤	1（0.03）	0	—	0.348

注：CCI= 慢性危重症，RAP= 快速恢复；[a] 为 χ^2 值，—表示采用 Fisher's 确切概率法。

表 2 CCI 组与 RAP 组患者第 1 天及第 7 天临床评分的比较［M（P_{25}，P_{75}），分］

Table 2 Comparison of clinical scores between the CCI group and the RAP group on Day 1 and Day 7

指标	CCI 组（n=40）	RAP 组（n=75）	Z 值	P 值
ICU 住院第 1 天				
APACHE Ⅱ评分	12（9，16）	10（7，13）	3.078	0.002
SOFA 评分	5（2，6）	3（2，6）	0.935	0.350
ICU 住院第 7 天				
APACHE Ⅱ评分	14（10，20）	6（5，9）	6.788	<0.001
SOFA 评分	5（2，8）	2（1，4）	4.179	<0.001

注：ICU= 重症监护室，APACHE Ⅱ = 急性生理与慢性健康评估Ⅱ，SOFA= 序贯器官衰竭评估。

2.5 两组患者 90 d 结局比较

两组患者 90 d 结局比较，差异有统计学意义（P<0.001）；其中 CCI 组患者死亡率及继续住院率高于 RAP 组，差异有统计学意义（P<0.05），见表 4。

表 4 CCI 组与 RAP 组患者 90 d 结局的比较［例（%）］

Table 4 Comparison of laboratory data and prognosis in 90 days between the CCI group and the RAP group

指标	CCI 组（n=40）	RAP 组（n=75）	χ^2 值	P 值
90 d 结局			34.996	<0.001
死亡	11（27.5）	2（2.7）	—	<0.001
继续住院	14（35.0）	6（8.0）	13.237	<0.001
出院	15（37.5）	67（89.3）	34.254	<0.001

注：[a] 为 χ^2 值，—表示采用 Fisher's 确切概率法。

2.6 ICU 老年患者发生 CCI 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以患者是否发生 CCI（赋值：是 =1，否 =0）为因变量。根据文献分析，第 7 天的临床数据对患者预后有更高的预测价值[3]，并除外有明显相关性的指标。以第 7 天 APACHE Ⅱ评分，Hb，NLR，Alb，CRP 和比值 UCRR7/3、UUNR7/3 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，ICU 住院第 7 天 Hb（OR=0.942，95%CI=0.906~0.979，P=0.003）、NLR（OR=1.208，95%CI=1.025~1.423，P=0.024）、CRP（OR=1.034，95%CI=1.011~1.057，P=0.003）及 UCRR7/3（OR=32.418，95%CI=2.412~435.736，P=0.009）、UUNR7/3（OR=22.889，95%CI=2.421~216.372，P=0.006）是 ICU 老年患者发生 CCI 的影响因素，见表 5。

表 3 CCI 组与 RAP 组患者实验室检查指标比较［M（P_{25}，P_{75}）］

Table 3 Comparison of laboratory data between the CCI group and the RAP group

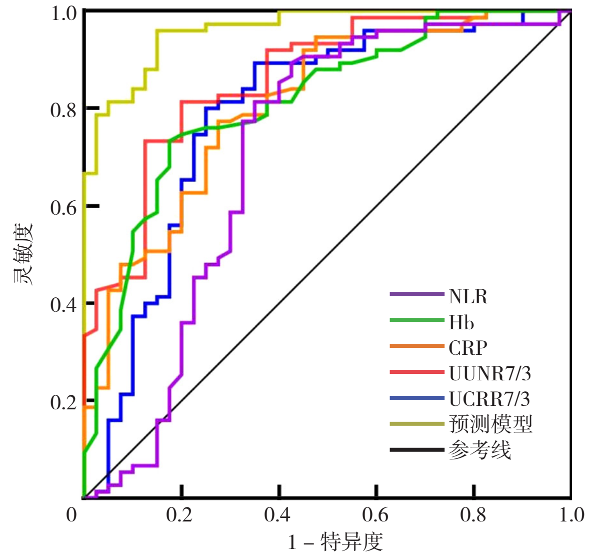
指标	CCI 组（n=40）	RAP 组（n=75）	Z 值	P 值
ICU 住院第 1 天				
WBC（×10^9/L）	7.7（5.7，10.7）	8.7（6.7，11.6）	−0.490	0.624
NE（×10^9/L）	6.3（4.4，9.4）	6.6（4.2，8.8）	−0.112	0.911
LY（×10^9/L）	1.0（0.6，1.4）	0.7（0.4，0.9）	3.227	0.001
NLR	7.7（3.9，9.8）	10.4（5.2，16.9）	−2.488	0.013
Hb（g/L）	112（93，126）	113.5（99，1258）	−1.122	0.262
CRP（mg/L）	52.3（15.7，110.2）	32.6（6.0，102.0）	1.160	0.246
UCR	105.0（76.0，141.0）	72.0（55.0，102.0）	2.196	0.028
ICU 住院第 3 天				
UCR	98.0（72.0，158.0）	79.0（62.0，108.0）	2.314	0.021
UUN（mmol/24 h）	238.0（175.9，351.3）	256.3（187.9，334.4）	−0.126	0.900
ICU 住院第 7 天				
WBC（×10^9/L）	10.2（5.6，13.7）	5.8（4.7，7.1）	3.671	<0.001
Hb（g/L）	98.0（77.0，112.0）	123.0（109.0，133.0）	−5.530	<0.001
NE（×10^9/L）	8.4（4.2，11.4）	4.0（3.0，5.35）	2.999	0.003
LY（×10^9/L）	0.7（0.5，0.9）	1.2（1.0，1.5）	−2.559	0.010
NLR	8.7（3.3，18.8）	3.3（2.4，4.9）	3.638	<0.001
Alb（g/L）	32.5（29.2，36.4）	37.0（35.0，39.6）	−2.628	<0.001
CRP（mg/L）	89.7（24.9，149.2）	4.8（1.6，21.7）	5.423	<0.001
UCR	163.0（114.0，206.0）	72.0（55.0，102.0）	3.770	<0.001
UUN（mmol/24 h）	341.5（247.9，539.6）	207.7（167.3，246.4）	3.887	<0.001
比值				
UCRR7/3	1.2（1.0，1.4）	0.9（0.7，1.0）	5.050	<0.001
UUNR7/3	1.1（0.9，1.7）	0.7（0.6，0.8）	6.351	<0.001

注：WBC= 白细胞计数，NE= 中性粒细胞计数，LY= 淋巴细胞计数，NLR= 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值，Hb= 血红蛋白，CRP=C 反应蛋白，UCR= 血尿素氮 / 血肌酐比值，UUN= 尿尿素氮，Alb= 白蛋白，UCRR7/3= 第 7 天 UCR/ 第 3 天 UCR 比值，UUNR7/3= 第 7 天 UUN/ 第 3 天 UUN 比值。

2.7 预测模型对 ICU 老年患者发生 CCI 的预测价值

联合上述影响因素建立预测模型，预测模型 =2.853×UCRR7/3+3.594×UUNR7/3+0.23×CRP（mg/L）+687.891×1/Hb（g/L）+0.157×NLR−15.212（CRP、Hb 和 NLR 均为 ICU 住院第 7 天数据）。绘制各影响因素

及预测模型预测 ICU 老年患者发生 CCI 的 ROC 曲线，结果显示，预测模型预测 ICU 老年患者发生 CCI 的 AUC 为 0.962（95%*CI*=0.932~0.992），最佳截断值为 0.59，灵敏度为 85.0%，特异度为 96.0%，说明该预测模型具有较好的预测价值，见表 6、图 1。



注：NLR= 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值，Hb= 血红蛋白，CRP=C 反应蛋白，UCRR7/3= 第 7 天 UCR/ 第 3 天 UCR 比值，UUNR7/3= 第 7 天 UUN/ 第 3 天 UUN 比值。

图 1　影响因素及预测模型预测老年患者发生 CCI 的 ROC 曲线

Figure 1　Receiver operating characteristic curves of the independent risk factors and the diagnostic model for predicting CCI on day 7

3　讨论

PICS 这一术语于 2012 年首次提出[12]，为 CCI 提供了可能的发生机制。本研究以 PICS 为突破口，探索 CCI 患者炎症指标及代谢指标的变化趋势，可为 CCI 提供早期预测因素及干预靶点。

老年患者中 CCI 发生率较高（5%~15%）[13]。本研究中老年患者的中位年龄为 87.0（82.0，94.0）岁，CCI 的发生率高达 34.8%。老年 CCI（与老年 RAP 相比）患者更易出现炎症、免疫抑制、和分解代谢的生物标志物异常且更为持久，PICS 在老年 CCI 患者中发挥着重大的作用[14]。与 RAP 患者相比，CCI 患者死亡率和长期住院（90 d 时住院率 37.5%）的比例更高，需要长期的营养及康复治疗，占用大量的医疗资源，社会负担重，需要临床工作者足够重视老年 CCI 的早期预测指标，及时干预，降低老年 CCI 的发生率。

ICU 住院第 1 天的诊断、疾病严重程度和实验室数据不能预测老年患者是否会发展为 CCI[15]。随着 ICU 护理的改善，器官功能障碍成为一种双峰现象。1/3 的病例在早期（3 d 内）发生，而其余 2/3 的病例发生较晚（平均 7 d）[16]。在本研究中，统计了第 1 天、第 3 天及第 7 天的实验室指标。第 7 天的临床数据对患者预后有更高的预测价值[3]。

CCI 患者 ICU 住院第 7 天的 WBC、NE、CRP 等炎症和应激代谢指标均高于 RAP 患者。CCI 组 ICU 住院第 7 天的 LY、Hb 较低[17]，可能与损伤细胞释放感

表 5　ICU 老年患者发生 CCI 的多因素 Logistic 回归分析

Table 5　Multivariate Logistic regression analysis of associated factors for CCI in aging ICU patients

变量	*β*	*SE*	Wald χ^2 值	*OR* 值	95%*CI*	*P* 值
ICU 住院第 7 天						
APACHE Ⅱ评分	0.030	0.102	0.086	1.030	0.844~1.258	0.769
Hb	-0.061	0.022	7.458	0.942	0.906~0.979	0.003
NLR	0.189	0.084	5.106	1.208	1.025~1.423	0.024
Alb	0.010	0.069	0.019	1.010	0.881~1.157	0.891
CRP	0.025	0.008	10.136	1.034	1.011~1.057	0.003
UCRR7/3	3.742	1.257	8.860	32.418	2.412~435.736	0.009
UUNR7/3	3.399	1.173	8.400	22.889	2.421~216.372	0.006

表 6　影响因素及预测模型对 ICU 老年患者发生 CCI 的预测价值

Table 6　The value of risk factors and predictive models for predicting CCI in aging ICU patients

项目	AUC	95%*CI*	*P* 值	最佳截断值	灵敏度（%）	特异度（%）
UCRR7/3	0.787	0.689~0.884	<0.001	1.05	75.0	80.0
UUNR7/3	0.868	0.800~0.936	<0.001	0.88	80.0	82.7
CRP	0.808	0.725~0.891	<0.001	23.39 mg/L	72.5	82.3
Hb	0.814	0.732~0.895	<0.001	112.50 g/L	82.5	73.3
NLR	0.707	0.590~0.823	<0.001	5.15	57.5	87.3
预测模型	0.962	0.932~0.992	<0.001	0.59	85.0	96.0

染诱导的损伤相关分子模式（DAMPs）以及髓系来源的抑制细胞（MDSCs）聚集[18-19]有关。持续高水平的MDSCs可以抑制LY的增殖和分化，导致LY持续降低，免疫抑制状态持续存在[20-21]。大量骨髓细胞分化为MDSCs，阻碍了红细胞成熟过程，导致贫血[22]。NLR反映了先天免疫反应（NE）和适应性免疫反应（LY）之间的平衡，CCI组ICU住院第7天的NLR高于RAP组，提示ICU住院第7天NLR与CCI持续性炎症、免疫抑制有关[23]。其他持续性炎症指标升高，如白介素（IL）-6、IL-8、干扰素γ、诱导蛋白10、单核细胞趋化蛋白1和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等；免疫抑制指标升高，如可溶性程序性死亡配体1和IL-10；应激代谢指标升高，如胰高血糖素样肽1等均可能预测CCI的发生[3，24]。但这些指标非临床常用检验项目，不适合作为广泛开展的预测指标。

CCI组患者ICU住院第7天的UCR和UUN显著高于RAP组，提示CCI患者ICU住院第7天的分解代谢状态显著强于RAP组。CCI组代谢指标的比值（UCRR7/3和UUNR7/3，反应代谢指标的变化趋势）也高于RAP组，提示CCI组患者ICU住院第7天的分解代谢状况上升趋势比RAP组更明显。UCR升高可能反映了肌肉和外源性氨基酸分解代谢以及蛋白质稳态改变的综合作用，与肌少症有关，是CCI的代谢特征。创伤后CCI的研究发现ICU住院第10天UCR的升高是分解代谢的潜在指标[6]。本研究利用UCRR7/3和UUNR7/3表示变化趋势，非某一特殊数值来预测分解代谢和CCI，将CCI的预测提前至ICU住院第7天，以利于更早开展干预措施。同时本研究提示UUNR7/3是CCI的预测因素，通过收集24 h尿液来判断全天分解代谢，非某一时刻的代谢情况，更加准确可信，减少患者采血困难、采血过多的痛苦，通过观察第7d和第3d的UUN比值，反映分解代谢变化趋势。在对老年感染患者的亚组分析中（CCI患者35例，RAP患者32例），也发现UCRR7/3和UUNR7/3对于CCI的诊断有预测价值。因此，ICU住院后7天的分解代谢变化趋势对于老年CCI的发生有提示作用，临床工作中尽早通过营养支持对代谢靶点进行干预，可能降低老年CCI的发生率。Alb<30 g/L作为分解代谢的判断指标，并不能够预测CCI，但与病情严重程度及死亡率增加有关[25]。本研究中CCI组患者ICU住院第7天Alb低于RAP组患者，但Alb均>30 g/L，可能与Alb输注有关，也表明以Alb作为标志物会存在一定的混合偏差。

本研究仍存在以下局限性：（1）本研究为单中心回顾性研究，研究的样本量小，得出结论意义有一定局限性；（2）研究人群为单中心老年ICU住院患者，可能存在偏倚，能否外推至其他人群，需要更大样本、多中心的研究证实；（3）随访时间短，初步观察患者90 d死亡率、继续住院比例、出院率的情况，对于患者长期生活状态需要大规模前瞻性研究进一步探讨；（4）存在未知和无法测量的混淆因素（如家庭情况、康复情况、焦虑抑郁状态等），需多中心、大样本研究进一步验证。但这些标志物的1周内变化趋势及组合模型反映了炎症、免疫抑制及分解代谢状态的病理生理过程，将老年CCI的早期预测提前至ICU住院后7天，为老年CCI诊断提供早期示警。

综上所述，老年ICU患者发展为CCI的发生率高，医疗消耗大，提早诊断、尽早干预有利于降低发生率，降低医疗支出。本研究利用临床常见的、易获取的、对病人损伤小的实验室指标变化趋势，而非某一个时间点的检验结果，对老年CCI进行提前预警。临床工作中需要关注这些指标的趋势，有助于早期进行靶点干预，以降低老年CCI的发生率。

作者贡献：李嘉欣、焦红梅进行文章的构思与设计；付志方、孙丹进行研究的实施与可行性分析；李嘉欣、刘钟桧、谢硕进行数据收集；李嘉欣、谢硕进行数据整理，统计学处理；刘钟桧、付志方、孙丹进行文章校验、英文部分修订；李嘉欣、刘钟桧、谢硕撰写论文；焦红梅对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

李嘉欣 https://orcid.org/0000-0002-0234-7687

焦红梅 https://orcid.org/0000-0002-9139-9744

参考文献

[1] GIRARD K，RAFFIN T A. The chronically critically ill：to save or let die?［J］. Respir Care，1985，30（5）：339-347.

[2] GARDNER A K，GHITA G L，WANG Z K，et al. The development of chronic critical illness determines physical function，quality of life，and long-term survival among early survivors of sepsis in surgical ICUs［J］. Crit Care Med，2019，47（4）：566-573. DOI：10.1097/CCM.0000000000003655.

[3] DARDEN D B，BRAKENRIDGE S C，EFRON P A，et al. Biomarker evidence of the persistent inflammation，immunosuppression and catabolism syndrome（PICS）in chronic critical illness（CCI）after surgical sepsis［J］. Ann Surg，2021，274（4）：664-673. DOI：10.1097/SLA.0000000000005067.

[4] MANKOWSKI R T，ANTON S D，GHITA G L，et al. Older adults demonstrate biomarker evidence of the persistent inflammation，immunosuppression，and catabolism syndrome（PICS）after sepsis［J］. J Gerontol A Biol Sci Med Sci，2022，77（1）：188-196. DOI：10.1093/gerona/glab080.

[5] VANZANT E L，LOPEZ C M，OZRAZGAT-BASLANTI T，et al. Persistent inflammation，immunosuppression，and catabolism syndrome after severe blunt trauma［J］. J Trauma Acute Care Surg，2014，76（1）：21-29；discussion 29-30. DOI：10.1097/TA.0b013e3182ab1ab5.

[6] HAINES R W，ZOLFAGHARI P，WAN Y Z，et al. Elevated urea-to-creatinine ratio provides a biochemical signature of muscle catabolism and persistent critical illness after major trauma [J]. Intensive Care Med，2019，45（12）：1718-1731. DOI：10.1007/s00134-019-05760-5.

[7] GUNST J，KASHANI K B，HERMANS G. The urea-creatinine ratio as a novel biomarker of critical illness-associated catabolism [J]. Intensive Care Med，2019，45（12）：1813-1815. DOI：10.1007/s00134-019-05810-y.

[8] DE ROSA S，GRECO M，RAUSEO M，et al. The good，the bad，and the serum creatinine：exploring the effect of muscle mass and nutrition [J]. Blood Purif，2023，52（9/10）：775-785. DOI：10.1159/000533173.

[9] VINCENT J L，MORENO R，TAKALA J，et al. The SOFA（Sepsis-related Organ Failure Assessment）score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine [J]. Intensive Care Med，1996，22（7）：707-710. DOI：10.1007/BF01709751.

[10] KNAUS W A，DRAPER E A，WAGNER D P，et al. APACHE II：a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med，1985，13（10）：818-829.

[11] BRAKENRIDGE S C，WANG Z K，COX M，et al. Distinct immunologic endotypes are associated with clinical trajectory after severe blunt trauma and hemorrhagic shock [J]. J Trauma Acute Care Surg，2021，90（2）：257-267. DOI：10.1097/TA.0000000000003029.

[12] GENTILE L F，CUENCA A G，EFRON P A，et al. Persistent inflammation and immunosuppression：a common syndrome and new horizon for surgical intensive care [J]. J Trauma Acute Care Surg，2012，72（6）：1491-1501. DOI：10.1097/TA.0b013e318256e000.

[13] LOSS S H，MARCHESE C B，BONIATTI M M，et al. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit [J]. Rev Assoc Med Bras，2013，59（3）：241-247. DOI：10.1016/j.ramb.2012.12.002.

[14] EFRON P A，BRAKENRIDGE S C，MOHR A M，et al. The persistent inflammation，immunosuppression，and catabolism syndrome 10 years later [J]. J Trauma Acute Care Surg，2023，95（5）：790-799. DOI：10.1097/TA.0000000000004087.

[15] IWASHYNA T J，HODGSON C L，PILCHER D，et al. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand：a retrospective，population-based，observational study [J]. Lancet Respir Med，2016，4（7）：566-573. DOI：10.1016/S2213-2600（16）30098-4.

[16] MOORE F A，SAUAIA A，MOORE E E，et al. Postinjury multiple organ failure：a bimodal phenomenon [J]. J Trauma，1996，40（4）：501-510；discussion 510-512. DOI：10.1097/00005373-199604000-00001.

[17] 王玲玲，陈蕊，董家辉，et al. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对老年脓毒症患者进展为慢重症的预测价值 [J]. 中华危重病急救医学，2021，33（11）：5. DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20210628-00952.

[18] CHADDA K R，PUTHUCHEARY Z. Persistent inflammation，immunosuppression，and catabolism syndrome（PICS）：a review of definitions，potential therapies，and research priorities [J]. Br J Anaesth，2024，132（3）：507-518. DOI：10.1016/j.bja.2023.11.052.

[19] HEGDE S，LEADER A M，MERAD M. MDSC：Markers，development，states，and unaddressed complexity [J]. Immunity，2021，54（5）：875-884. DOI：10.1016/j.immuni.2021.04.004.

[20] HORIGUCHI H，LOFTUS T J，HAWKINS R B，et al. Innate immunity in the persistent inflammation，immunosuppression，and catabolism syndrome and its implications for therapy [J]. Front Immunol，2018，9：595. DOI：10.3389/fimmu.2018.00595.

[21] MATHIAS B，DELMAS A L，OZRAZGAT-BASLANTI T，et al. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock [J]. Ann Surg，2017，265（4）：827-834. DOI：10.1097/SLA.0000000000001783.

[22] SHAH A，MARIAN I，DUTTON S J，et al. INtravenous iron to treat anaemia following CriTical care（INTACT）：a protocol for a feasibility randomised controlled trial [J]. J Intensive Care Soc，2021，22（2）：182. DOI：10.1177/17511437211012163.

[23] ZAHOREC R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio，past，present and future perspectives [J]. Bratisl Lek Listy，2021，122（7）：474-488. DOI：10.4149/BLL_2021_078.

[24] STORTZ J A，MIRA J C，RAYMOND S L，et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients [J]. J Trauma Acute Care Surg，2018，84（2）：342-349. DOI：10.1097/TA.0000000000001758.

[25] RUGGIERO R M. Chronic critical illness：the limbo between life and death [J]. Am J Med Sci，2018，355（3）：286-292. DOI：10.1016/j.amjms.2017.07.001.

（收稿日期：2024-10-08；修回日期：2025-02-10）

（本文编辑：康艳辉）